

UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE MÉDECINE BICHAT - BEAUJON

Année 1973-74

N° 17

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

Christian de LA CROPE de CHANTERAC,

Né le 23 Mai 1944, à Paris (VII^e).

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE L'INSUFFISANCE THYROÏDIENNE PAR TRAITEMENT IODÉ :
RÔLE D'UN CORONARO-DILATATEUR, L'AMIODARONE.

Président : Mr. H. BRICAIRE, Professeur.

DUPUYTREN - COPY
9, Rue Dupuytren
PARIS (6^e)

1974

UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE MÉDECINE BICHAT - BEAUJON

Année 1973-74

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

Christian de LA CROPTÉ de CHANTERAC,

Né le 23 Mai 1944, à Paris (VII*).

Présentée et soutenue publiquement le

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE L'INSUFFISANCE THYROÏDIENNE PAR TRAITEMENT IODÉ :
RÔLE D'UN CORONARO-DILATATEUR, L'AMIODARONE.**

Président : Mr. H. BRICAIRE, Professeur.

DUPUYTREN - COPY

9, Rue Dupuytren
PARIS (6°)

1974

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE BICHAT - BEAUVEN

1912-13

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Option de 3 ans)

par

Christian de LA CROIX & CHANTREAC



CONSTITUTION & ÉTAT

DE L'ÉTAT DE LA NATION ET DE LA NATION

DE LA NATION ET DE LA NATION

Présentée par M. H. BICHAT, Professeur

DE LA NATION

DE LA NATION

DE LA NATION

DE LA NATION

A MA FEMME



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Monsieur le Professeur H. BRICAIRE

Professeur de la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôpital Cochin

dont les travaux m'ont
beaucoup éclairé pour ce
travail et qui a accepté
de m'encourager en accep-
tant avec bienveillance
de présider cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver
ici l'expression de ma
profonde gratitude.

A large, symmetrical, inverted triangular pattern composed of asterisks, centered on the page. The pattern is made of 15 rows of asterisks, with the top row having 31 asterisks and each subsequent row decreasing by 2 asterisks until the bottom row has 1 asterisk. The pattern is centered horizontally on the page.

- I -

INTRODUCTION

La conception classique selon laquelle le myxoedème provenait d'une carence en iode a longtemps prévalu, étayée par les observations de goitre endémique dans des régions montagneuses, très éloignées des rivages maritimes, donc privées de l'apport des produits de la mer en iode. Mais cette manière de voir parut, ces dernières années, un peu simpliste, et surtout souvent démentie par les faits d'observation, et plus encore par les résultats des dosages biochimiques et hormonaux obtenus par des méthodes de plus en plus fines et sélectives.

Vint alors la notion, non pas tant d'une carence d'apport, que d'un trouble de l'hormonogénèse susceptible d'entraîner des états d'insuffisance thyroïdienne. Trouble qui souvent relève de causes endogènes, mais qui peut également être provoqué par un agent externe, plus particulièrement par une substance médicamenteuse.

Très paradoxalement, ces dernières années, il a été remarqué que cette hypothyroïdie iatrogène pouvait être le fait de l'action de médicaments renfermant de l'iode. On est ainsi arrivé à concevoir l'existence de surcharges iodées, responsables d'insuffisances thyroïdiennes, et l'on parla de myxoedème à l'iode.

Que de tels faits soient observés en pathologie thyroïdienne et expliqués par un état pathologique antérieur de la glande, une physio-pathogénie est alors aisément concevable. Mais ces dernières années,

ont été signalés des accidents d'hypothyroïdie secondaires à des traitements iodés indiqués pour des affections non endocriniennes, pour des maladies coronariennes en particulier. Se pose alors la question de savoir si ces sujets soumis à un coronarodilatateur iodé étaient au départ euthyroïdiens ou si, déjà, ils présentaient des troubles, patents ou latents, de la fonction thyroïdienne.

Au seuil de notre carrière médicale, que nous voulons consacrée surtout à la pathologie générale, notre attention a été attirée d'une façon générale par les accidents iatrogènes, si divers et si dangereux lorsqu'on les ignore ou lorsqu'on les méconnaît, et plus particulièrement par ceux qu'une pharmacopée toujours plus riche en étendue suscite chaque année.

Les milieux médicaux, les pouvoirs publics et l'ensemble du pays sont actuellement, et à juste titre, alertés par l'accroissement rapide des affections cardio-vasculaires, responsables d'une proportion très élevée de la morbidité et de la mortalité. C'est pourquoi tout nouveau produit susceptible de traiter ce type d'affection se doit d'être accueilli avec intérêt, étudié, expérimenté, afin que soient précisées et sa valeur thérapeutique et sa tolérance. La question précisément rejoint celle de la surcharge iodée, puisque certaines formules de coronarodilatateurs comportent des quantités non négligeables d'iode, inorganique, iodure de sodium, de potassium, solution de lugol, ou organique, iodopyrine, lipiodol, benziodarone, amiodarone, produits de contraste enfin.

Etant donné la fréquence de la surcharge iodée, on peut dire que sa répercussion clinique sur la fonction thyroïdienne demeure rare ; tout au plus va-t-elle perturber les résultats de l'exploration de la thyroïde. Il faut donc rechercher systématiquement une éventuelle surcharge iodée par un interrogatoire méthodique du malade et de son médecin traitant. Encore faut-il que le traitement ait été très prolongé, et mené avec une posologie importante, pour qu'apparaisse l'insuffisance thyroïdienne. Dans les

antécédents pathologiques ayant motivé le traitement iodé, on recherchera plus particulièrement, après les insuffisances coronariennes, les insuffisances respiratoires chroniques, dyspnéiques, les états rhumatismaux chroniques, les accidents vasculaires.

Sans nous livrer à un "Historique" sans grand intérêt, d'autant plus que la notion de surcharge iodée d'origine médicamenteuse est de connaissance récente, nous indiquerons néanmoins quelques dates, quelques noms, quelques faits qui jalonnent sur ce sujet les deux dernières décennies, étant bien entendu que l'intérêt de ces travaux réside dans l'apparition d'une hypothyroïdie iatrogène chez des sujets euthyroïdiens traités pour une affection non thyroïdienne. Car il ne serait pas surprenant d'observer, ce qui est souvent le cas, le passage d'une hyperthyroïdie à une hypothyroïdie sous l'influence d'un traitement médical ou chirurgical qui, au début, peut dépasser son but et nécessiter une correction substitutive.

C'est sans doute P. LECHELLE et F. TROISIER qui, en 1950, ont publié ce qui nous paraît être l'observation princeps d'hypothyroïdie à l'iode. Il s'agissait d'un malade de 64 ans, chez qui l'on pratiqua 80 injections intra-musculaires de lipiodol, et qui présenta par la suite un état de myxoedème grave.

BEKAERT, DELTOUR et BROEKHUYSEN, en 1961, étudiant sur le plan pharmacologique les produits de la série des benzofurannes, insistaient sur le comportement de la fonction thyroïdienne chez l'homme au cours de l'administration d'un dérivé benzofurannique iodé : le benziodarone.

Le problème alerta bientôt les endocrinologues, puisque, dès 1962, J. DECOURT, J.L. DE GENNES et J.C. SAVOIE en publièrent une étude d'ensemble, complétée en 1970 grâce à des observations nouvelles.

En Grande-Bretagne, HARRISON et CAMERON, en 1965, publièrent des cas d'hypothyroïdisme provoqué

par des thérapeutiques iodées, en particulier par le benziodarone. WOLFF, en 1969, rapporte des exemples de goîtres à l'iode, et peut alors préciser les effets pharmacologiques d'apports excessifs d'iode exogène.

Les cas étudiés par BRAVERMAN, WOEBER et INGBAR diffèrent quelque peu de notre sujet, puisqu'il s'agit de l'induction de myxoedème à l'iode chez des malades traités pour goitre toxique et devenus euthyroïdiens.

Cette même année 1969, l'amiodarone était l'objet de recherches cliniques dans le traitement de l'angine de poitrine par les benzofurannes, par FAQUET, NIVET, ALHOMME, RAHARISON et GROSGOGEAT, d'une part, par CHARLIER, DELAUNOIS, BAUTHIER et DELTOUR, d'autre part.

En 1970 également, une étude clinique de l'amiodarone dans les troubles du rythme cardiaque était publiée par VAN SCHEPDAEL et SOLVAY. PIETTE, SAVOIE et M. PIETTE, toujours en 1970, consacraient un travail à la structure et au métabolisme de certains organo-iodés utilisés chez l'homme. DELAUNOIS, BAUTHIER et CHARLIER complétaient leur première publication par une description des effets hémodynamiques de l'amiodarone chez l'animal éthvroïdé (1970).

DECOURT, SAVOIE et HAUTECOUVERTURE pouvaient, en 1970, préciser les aspects cliniques des goîtres par l'iode, dont ils apportaient trente-cinq observations personnelles.

En 1971, R. MORNEX, J. BRIERE et collaborateurs signalaient une nouvelle observation de myxoedème à l'iode. J.P. MASSIN, THOMOPOULOS, KARAM et J.C. SAVOIE, la même année, soulignaient ce qu'ils appelaient le risque thyroïdien d'un nouveau coronarodilatateur iodé, l'amiodarone.

BARRILLON et HIMBERT reprenaient le problème dans une courte note. ROSENTHAL, SAVOIE, MELMAN,

EPOIS et MATHIVET consacraient une étude d'ensemble à l'insuffisance thyroïdienne secondaire à un traitement par l'amiodarone (1972).

Consacrant un travail au myxoedème à l'iode, en 1972, P. GUINET, G. POUSSET, J. BRIERE et leurs collaborateurs l'illustraient par un cas d'hypothyroïdie à l'amiodarone.

En 1973, la liste s'allonge encore, avec les cas de J. HAZARD, L. PERLEMUTER, R. BERNHEIM, B. GUILHAUME et D. RICHIER, relatifs à des insuffisances thyroïdiennes secondaires à un traitement à l'amiodarone. J. HAZARD enfin vient de décrire les aspects, la physiopathologie et l'étiologie de ces hypothyroïdies par surcharge iodée.

Pour notre part, nous nous proposons ici d'envisager :

- les causes iatrogènes de la surcharge iodée ;
 - les aspects chimiques et pharmacologiques de l'amiodarone ;
 - le mécanisme physio-pathologique de l'insuffisance thyroïdienne par surcharge iodée en général, par amiodarone en particulier.
-

- II -

LES CAUSES IATROGENES DE LA SURCHARGE IODEE

Pour qu'un médicament puisse être rendu responsable de l'hypothyroïdie secondaire, il faut, d'une part, que soit établie la réalité de la surcharge iodée, d'autre part que soit constaté l'état euthyroïdien du malade antérieurement au traitement. Il est bien évident qu'agissant sur une thyroïde préalablement pathologique, ou fonctionnellement perturbée, l'apport iodé risque bien de provoquer des troubles susceptibles de s'exprimer par un état anatomo-clinique évident, sans l'avoir vraiment créé.

Or, les surcharges iodées sont fréquentes en thérapeutique, alors qu'elles ne provoquent que rarement des insuffisances thyroïdiennes. Il faut donc bien que des facteurs favorisants interviennent, appartenant au sujet lui-même, et non au médicament administré. C'est donc au niveau du malade à traiter que les précautions devront être prises sous forme d'examens et d'explorations préalables de la thyroïde.

J. HAZARD vient d'insister sur ce point, en ajoutant non seulement le risque thyroïdien, mais l'inconvénient de la perturbation de l'exploration fonctionnelle en cas de surcharge iodée. Le dosage de l'iode total plasmatique permet de retenir la présence d'iode exogène en quantité anormale, si le taux trouvé dépasse 10 microg./100 ml. Mais ce taux n'entraîne pas forcément des manifestations cliniques d'insuffisance thyroïdienne. Celles-ci vont apparaître à la suite de traitements prolongés et à doses importantes, et cela même chez des sujets qui paraissent

saient auparavant indemnes de toute anomalie thyroïdienne.

Il est intéressant de constater que les cas de surcharge iodée s'observent en prédominance chez le sexe féminin, ce qui correspond aux faits notés en pathologie thyroïdienne. C'est ainsi que J. WOLFF, étudiant les effets pharmacologiques et goitrogènes de l'excès d'iode (1969) sur 154 observations, trouve 92 fois des femmes et 62 fois des hommes. L'affection causale, dans ces cas ne concernant pas des troubles de la fonction thyroïde, a été surtout :

- des insuffisances permanentes respiratoires, des dyspnées ;
- des accidents vasculaires, des insuffisances coronariennes, retrouvées actuellement avec une grande prédominance de fréquence.

Quant aux formules des produits utilisés, responsables de myxoedème à l'iode, elles frappent par leur richesse en cet élément, qu'il s'agisse d'iode organique ou d'iode inorganique.

Le premier, l'iode organique, est considéré comme cause d'insuffisance thyroïdienne dans 55 des 154 cas de WOLFF. Les produits prescrits étaient l'iodopyrine, le lipiodol, la benziodarone, l'amiodarone, les produits de contraste.

- L'iodopyrine est un dérivé de l'antipyrine ; elle contient 40 pour 100 d'iode organique.

- Le lipiodol contient 37 pour 100 d'iode organique, qui est libéré pendant une longue période de temps. A la suite d'injections intra-musculaires, le taux d'iode sérique ne redevient normal qu'au bout d'une année. Le lipiodol placé dans des cavités naturelles y persiste pendant plus longtemps encore. Pendant longtemps, le lipiodol a ainsi constitué la principale, sinon l'unique, cause de myxoedème à l'iode.

- La benzodiarone contient 46 pour 100 d'iode.

Mais elle n'en libère que peu et même parfois pas du tout : de toute façon, en quantité inférieure à celle des autres produits iodés (BEKAERT, DELTOUR et BROEK-HUYSEN). On comprend alors que le stockage d'iode soit négligeable, et aussi que les cas de myxoedème à l'iode relevant de ce médicament soient rares, comme l'a montré HARRISON.

- Nous verrons plus loin et en détail ce qu'il faut penser de l'amiodarone, qui contient 37,23 pour 100 d'iode.

- Mais toujours dans le groupe de substances contenant de l'iode organique, il faut compter avec les produits de contraste, qui apportent à l'organisme de grandes quantités d'iode. Ces substances contiennent 50 pour 100 d'iode. Or, dans les explorations radiographiques, les quantités injectées ne sont pas négligeables : pour l'angiographie, elles se situent entre 0,5 et 1 gramme d'opacifiant par kilo de poids du corps : ce qui donne 50 g, dont la moitié est constituée par de l'iode organique. Les bronchographies, les lymphographies surtout, sont suivies de surcharge iodée très prolongée.

Les produits contenant de l'iode inorganique, iodure de sodium, iodure de potassium, solution de Lugol ont été à l'origine de surcharge iodée chez 99 des 154 cas observés par WOLFF.

La surcharge iodée et donc le risque thyroïdien vont surtout se produire lorsque les doses de composés iodés sont administrées pendant une longue période de temps, de façon continue et à posologie élevée. Dans les observations de surcharge iodée, on peut constater que le plus souvent les doses quotidiennes administrées se sont situées entre 18 mg et 1 g par jour : chiffres énormes, si l'on se souvient que les besoins quotidiens sont d'environ 0,1 à 0,2 mg.

La prolongation du traitement iodé est également un facteur favorisant et la surcharge et l'hypothyroïdie : mais précisément, les composés iodés trouvent leurs indications dans le traitement d'affec-

tions chroniques, et sont donc administrés en cures au long cours. Dans les observations de goitre iatrogène, il n'est pas rare de relever des traitements iodés continus pendant cinq années ; toutefois, cette longue durée n'est pas indispensable à l'effet goitrigène, qui a pu se manifester après six mois, et même après deux mois seulement de traitement.

Il est établi que la rapidité d'élimination des médicaments iodés dépend du mode d'administration du produit, celui-ci conditionnant le moment, précoce ou tardif, auquel l'iode arrive dans la circulation sanguine. Car les organo-iodés peuvent se combiner aux substances protidiques du plasma : leur catabolisme, puis leur élimination en sont d'autant retardés. C'est par le foie et par le rein que les dérivés organiques iodés sont éliminés : selon les cas, cette élimination est exclusivement ou préférentiellement hépatique ou rénale. L'élimination est retardée par une insuffisance rénale, responsable de surcharge iodée et éventuellement d'hypothyroïdie à l'iode.

Le fait curieux est que l'hypothyroïdie peut se présenter sous des aspects cliniques divers.

Dans une nette majorité des cas : 80 pour 100 dans la série de J. WOLFF ; dans 17 des 22 cas rapportés par J. DECOURT, J.C. SAVOIE, M. HAUTECOUVERTURE, l'anomalie prend la forme d'un goitre hyperplasique diffus, vasculaire, de volume variable.

Dans un peu plus d'un tiers des cas, il reste euthyroïdien ; dans les deux tiers des cas, il y a hypothyroïdie associée. Mais cette insuffisance thyroïdienne connaît tous les degrés : formes frustes, mais aussi myxoedème franc. On n'a pas pu établir de parallélisme entre le volume du goitre et le degré de l'hypothyroïdie.

Il semble rare que l'hypothyroïdie se produise en l'absence de goitre. Pour J. WOLFF, cette particularité n'est retrouvée que dans 17 pour 100 des cas.

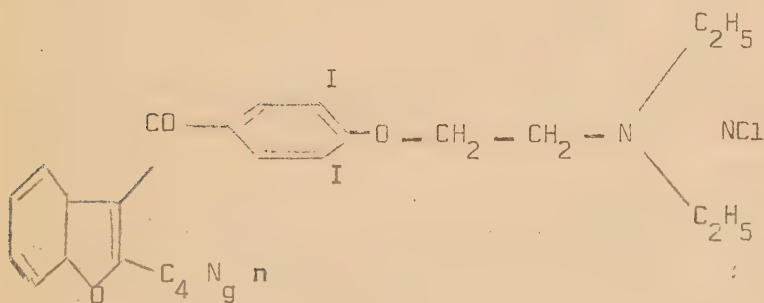
Voyons donc maintenant, plus en détail, les propriétés hypothyroïdiennes d'un dérivé organo-iodé actuellement très utilisé comme coronaro-dilatateur et qui, par voie de conséquence, paraît le grand responsable des surcharges iodées observées, avec leur toujours possible risque d'insuffisance thyroïdienne.

- III -

CHIMIE ET PHARMACOLOGIE DE L'AMIODARONE

L'amiodarone, spécialisé par les Laboratoires LABAZ sous le nom de Cordarone, contient 37,23 pour 100 d'iode. Il appartient à la série des dérivés benzofuranniques et répond à la formule :

Butyl-2 (bêta-Ndiéthylaminoéthoxy-4diiodo-3,5 benzoyl)-3 benzofuranne, chlorhydrate :



Ce corps a été choisi parmi ces dérivés pour son action de relaxation sur la musculature lisse en général, pour ses effets plus particulièrement intenses sur la musculature vasculaire. Il est doté de propriétés hémodynamiques et métaboliques très particulières, comme l'ont montré des travaux de DELTOUR et collaborateurs, de CHARLIER, de BROEKHUYSEN.

Expérimentalement, l'amiodarone augmente le débit des artères coronaires, par réduction de leur

résistance au flot circulatoire. La consommation en oxygène du myocarde n'en est pas pour autant augmentée ; au contraire, elle se montre diminuée. Ainsi, le rendement coronaire est amélioré.

Par ailleurs, l'amiodarone allège le travail cardiaque parce que les résistances périphériques se trouvent diminuées. Et malgré une légère baisse de la pression artérielle, le débit artériel des coronaires se trouve augmenté.

Mais ces effets cardio-vasculaires n'expliquent pas le possible retentissement du produit au niveau des fonctions endocriniennes, thyroïdiennes en particulier. L'amiodarone a, en effet, d'autres propriétés. Elle exerce une action de freinage sur les récepteurs adrénergiques du type alpha, comme du type bêta. Le produit, en particulier, diminue l'augmentation de consommation d'oxygène induite par l'adrénaline. A doses élevées, l'amiodarone entraîne une bradycardie, qui n'est ensuite influencée ni par l'atropine, ni par le blocage des bêta-récepteurs. On peut en conclure que l'amiodarone est totalement différente des bloquants des récepteurs bêta, puisque, en même temps, elle atténue l'effet des catécholamines sur les récepteurs alpha, tandis qu'elle ne bloque jamais totalement les récepteurs bêta, et cela quelle que soit la posologie utilisée.

Ces propriétés, la faiblesse de la toxicité ont incité à employer l'amiodarone chez des malades angi-neux : les premières expériences cliniques ont été des plus encourageantes, malgré les difficultés d'appréciation des effets subjectifs sur la douleur coronarienne.

S'entourant du maximum de garanties, J. FACQUET et ses collaborateurs ont soumis deux groupes à des épreuves à double insu, alternant placebo et amiodarone à la dose d'un comprimé de 200 mg d'amiodarone à la fin des trois repas. L'effet sur les phénomènes angineux a été apprécié en : nul, favorable, très favorable.

- Effet nul : Ce sont les améliorations légères ou discutables. Elles se sont produites dans 22 % des cas ; à noter que, dans ce groupe, il n'a été noté ni aggravation, ni décès.

- Effet favorable : Ce sont des améliorations nettes, franches, obtenues dans 78 % des cas ; améliorations de 50 %.

- Effet très favorable : Ce terme désigne les cas dans lesquels le malade est à même d'exercer sans douleur une activité nettement supérieure à ce qu'elle était avant le traitement. Il y a, en outre, disparition des douleurs spontanées et des douleurs de décubitus, lorsque celles-ci existaient.

Ces cas d'effet très favorable sont inclus dans les 78 % d'effet favorable, et en représentent un peu plus de la moitié (52 %).

Dans le temps de l'expérience clinique, on n'a observé aucune modification des signes d'examen, tout au plus un léger ralentissement du rythme cardiaque au repos, aux alentours de 60 par minute, sans modification de la pression artérielle, sans changement des signes radiologiques ni électro-cardiographiques. A souligner l'absence de toute aggravation au cours de cette période d'étude.

Nous nous sommes efforcé de rechercher l'éventuelle survenue et la nature des effets secondaires de ce traitement des syndromes angineux par l'amiodarone. Déjà, la toxicité du produit apparaît très faible, puisque, expérimentalement, des doses vingt fois supérieures à celles utilisées en clinique humaine se sont montrées dépourvues de toxicité.

Chez les 78 malades traités par J. FACQUET et collaborateurs, en 1969, aucun incident imputable à la thérapeutique n'a été relevé, du moins avec assez d'importance pour apporter une limitation aux indications du produit. Les incidents digestifs ont été rares : dans 5 cas sur 78, les malades ont accusé une

sensation de pesanteur gastrique qui, dans trois cas, a disparu malgré la poursuite du traitement. Chez trois malades, on a vu apparaître une icterice, avec nécessité d'interrompre le traitement dans un cas seulement.

Cet incident, pense J. FACQUET, est peut-être en relation avec la présence d'iode dans la molécule d'amiodarone, et qui risque de fausser pendant plusieurs mois les investigations thyroïdiennes : dosage du PBI, fixation thyroïdienne d'iode radio-actif.

Par ailleurs, les explorations fonctionnelles du foie, du rein, les examens hématologiques n'ont jamais indiqué d'anomalies. L'effet des médications anticoagulantes, si nécessaires chez ces malades angineux, n'a pas été modifié, ni en ce qui concerne l'activité prothrombinémique, ni en ce qui concerne les tests de coagulation globale.

Une complication oculaire paraît constante chez les sujets soumis au traitement par amiodarone : la présence de dépôts cornéens très superficiels, apparaissant sous l'aspect d'un fin ponctué jaunâtre, pouvant se condenser en lignes plus denses, et réaliser des aspects arborescents, surtout marqués dans la moitié inférieure de la cornée. Leur densité est variable d'un sujet à l'autre. Ces dépôts se produisent après vingt à trente jours de traitement, et disparaissent un à cinq mois après la fin de ce traitement. Ni l'acuité visuelle, ni l'aspect de la rétine ne sont modifiés par ces précipités cornéens qui, très exceptionnellement seulement, provoquent chez le malade la perception de halo lumineux.

Une autre série importante de malades traités par l'amiodarone pour troubles du rythme cardiaque est due à VAN SCHEPDAEL et SOLVAY, de Bruxelles (1970), et comporte 83 observations. Ces auteurs avaient préalablement constaté, chez les angineux soumis à un traitement prolongé par amiodarone, un net ralentissement du rythme cardiaque, au repos, mais plus : encore à l'effort ; une surprenante rareté des troubles du rythme.

On savait que les médicaments bêta-bloquants possèdent des propriétés anti-arythmiques.

Les arythmies expérimentalement provoquées chez l'animal sont rapidement neutralisées par l'amiodarone à la dose de 10 mg par kg de poids du corps en intra-veineuses ; on voit ainsi disparaître aussi bien les extrasystoles ventriculaires polymorphes que la fibrillation auriculaire et la tachycardie ventriculaire.

Il a été établi chez le Cobaye que des bradycardies rebelles à l'atropine apparaissent en cinq minutes après injection intra-veineuse d'amiodarone, laquelle exerce une action protectrice vis-à-vis des troubles du rythme induits par l'ouabaïne.

L'étude du potentiel d'action de la cellule du myocarde a permis de constater que l'amiodarone ne modifiait pas la phase de dépolarisation, à l'inverse de substances anti-arythmiques telles que les bloquants bêta, la quinidine, qui abaissent l'amplitude et ralentissent la vitesse de la déflexion. L'amiodarone allonge considérablement la durée de la phase de repolarisation, effet aboli par la thyroxine, mais identique que l'animal soit entier ou éthyroïdé.

Voici, rapidement résumées, les constatations cliniques faites par VAN SCHEPDAEL et SOLVAY, chez 83 malades présentant diverses catégories de troubles du rythme cardiaque :

- Tachycardie sinusale : 7 cas, avec 6 résultats excellents et un résultat moyen, sans aucun échec. Il y a eu ralentissement du rythme, moins marqué toutefois chez les hyperthyroïdiens. Nous avons vu plus haut que la thyroxine inhibait la bradycardie induite par l'amiodarone chez l'animal.

- Tachycardie paroxystique supraventriculaire : quatre cas, dont deux ont vu leurs crises disparaître, alors qu'elles avaient été rebelles aux traitements antérieurs, et les deux autres une réduction de fréquence et de gravité de crises qui n'avaient pas cédé

à la quinidine ;

- Fibrillation auriculaire permanente ou paroxystique : trente cas traités. Chez 15 malades, le rythme sinusal s'est rétabli. Parmi eux, on compte six hyperthyroïdiens, dont six ont bénéficié du traitement. Chez onze malades, on n'a obtenu qu'un ralentissement du rythme ventriculaire qui a passé de 120-130 à 70-80 battements/minute après le traitement. Mais, dans ce groupe, on enregistre quatre échecs et une aggravation de l'insuffisance cardiaque.

- Extrasystoles supraventriculaires : des cinq cas traités, quatre ont eu un succès avec disparition des ectopies et un échec.

- Extrasystoles ventriculaires : sur trente-trois malades traités, vingt-six ont vu disparaître leurs ectopies. Les extrasystoles réapparues après arrêt du traitement ont cédé à la reprise du médicament. Celui-ci s'est montré également actif chaque fois que l'épreuve d'effort a fait apparaître une aggravation des extrasystoles ventriculaires.

L'effet thérapeutique a paru particulièrement satisfaisant chez les malades atteints de syndrome angineux ou ayant présenté plus ou moins récemment un infarctus du myocarde. Dans l'insuffisance cardiaque, le traitement améliore souvent la tolérance à la digitale et permet parfois d'abaisser la dose d'entretien.

- Extrasystoles multifocales : sur les deux cas traités, l'un comportant un infarctus ancien a obtenu un rapide retour du rythme à la normale. Dans le second cas, il s'agissait d'un malade dys-tonique, chez qui les extrasystoles ont cédé au traitement, pour réapparaître après son arrêt.

- Flutter : les deux cas traités se sont soldés par un échec. Il s'agissait de flutter rebelle au traitement digitalique intensif préalable.

Ainsi, sur les 83 malades traités par amiodarone pour troubles du rythme cardiaque dans la série de VAN SCHEPDAEL et H. SOLVAY, on dénombre 55 fois un résultat excellent, 16 fois un résultat moyen et 12 fois un échec. Ici encore, la tolérance a paru parfaite ; parfois cependant, survient une bradycardie atteignant 40/minute et même moins, par surdosage ou par insuffisance d'élimination, par traitement digitalique associé. Il faut alors interrompre l'amiodarone et la remplacer par un antagoniste : isuprel, alupent. L'espace P-R n'a jamais été anormalement allongé, un bloc auriculo-ventriculaire est survenu chez deux malades, pour disparaître en quelques jours à la suite de l'arrêt du traitement. Le glucagon peut être employé comme antagoniste pour améliorer la conduction auriculo-ventriculaire. Il est rarement observé des intolérances digestives, des phénomènes de photosensibilisation cutanée ; les dépôts cornéens sont possibles et entraînent des troubles visuels. On doit alors suspendre le traitement jusqu'à résorption de ces dépôts ; la surveillance oculaire, une adaptation de la posologie permettent de poursuivre le traitement.

Nous arrivons ainsi à l'un des effets secondaires, le plus redoutable, mais rare, mais exceptionnel, de l'amiodarone : l'insuffisance thyroïdienne.

- IV -

PHYSIO-PATHOGENIE DE L'INSUFFISANCE THYROÏDIENNE
PAR AMIODARONE

La surcharge iodée provoquée par les produits iodés énumérés plus haut risque, mais non toujours ni obligatoirement, d'entraîner une insuffisance thyroïdienne par troubles de l'hormonogénèse.

Cette insuffisance se manifeste sur le plan clinique par un goitre avec hypothyroïdie dans 80 pour 100 des cas : goitre hyperplasique diffus, vasculaire, de volume variable, avec hypothyroïdie dans plus de 60 pour 100 des cas. Très exceptionnellement, l'hypothyroïdie se manifeste en dehors de tout goitre. Quant à l'insuffisance thyroïdienne, elle connaît tous les degrés, depuis la forme fruste, inapparente, uniquement biologique, jusqu'au myxoedème franc.

Les critères biologiques de l'insuffisance thyroïdienne par amiodarone sont fournis par les dosages d'iode plasmatique, par le dosage de la thyroxinémie.

L'iodémie totale apporte des renseignements sur l'intensité de l'imprégnation iodée. Cette iodémie exprime à la fois l'iodémie protéique et l'iode d'origine exogène, tant minérale qu'organique. Cette iodémie est élevée en cas de surcharge iodée, puisque, dans la plupart des cas, elle est supérieure à 15 microgrammes/100 ml ; mais parfois, elle va atteindre 300 et même 500 microgrammes/100 ml. L'iodémie totale diminue lentement, lorsque la médication iodée est supprimée.

L'iode hormonal est beaucoup plus difficile à apprécier, car cette fraction est influencée par la surcharge en iode. L'iode-hormonal, on le sait, peut se définir comme étant l'iode fixé sur les thyronines ; le dosage se fait par élévation de l'iode extractible par le butanol. Il faut reconnaître que cette méthode n'est pas absolument parfaite lorsque l'élévation de l'iode total est importante, car la fraction hormonale à dose risque d'en être contaminée.

Le dosage de l'iodémie peut se faire en utilisant les résines échangeuses d'ions : les résines anioniques type Dowex 1 ou 2 ont une grande affinité pour l'iode ou pour les iodures, - ce qui assure la séparation quasi instantanée de l'iode minéral et de l'iode organique ; en même temps, il est possible d'évaluer les iodotyrosines et les iodothyronines par éluations progressives.

L'élévation de la fraction iodures au détriment des deux autres fractions iodées peut être également objectivée par la méthode de BLANQUET, MEYNIEL et SAVOIE, méthode qui fait appel à la chromatographie des produits iodés plasmatiques.

Aux dosages de l'iode plasmatique, s'ajoute le dosage de la thyroxinémie. Il s'effectue surtout par l'analyse par compétition, qui permet d'obtenir une meilleure sélectivité. Les organo-iodés ne figurent pas, en effet, dans le dosage de la thyroxinémie. Les dosages effectués en cas de surcharge iodée montrent toujours un véritable effondrement de la thyroxinémie, dont les taux arrivent à être inférieurs à 3 microgrammes/100 ml.

Cette chute de la thyroxinémie paraît bien expliquer ce que l'on constate en cas de surcharge iodée et de l'insuffisance thyroïdienne qu'elle mène à provoquer. On constate simultanément une augmentation de la captation absolue de l'iode, et une accumulation d'iodures dans la thyroïde : c'est ce qui apparaît lorsqu'on pratique le test au thio-

cyanate de potassium, test qui est positif. On peut expliquer cette accumulation d'iodures dans la thyroïde par la conservation de la captation de la glande en iode, et par l'inhibition de l'organification de cet iode. Le taux d'hormone thyroïdienne dans le sang circulant provoque, en s'abaissant, l'hyperplasie de la thyroïde et l'augmentation de la captation d'iode, deux réponses à une décharge de la TSH.

Nous avons vu plus haut que ces surcharges iodées et les hypothyroïdies qui risquent de leur être secondaires se voient plus souvent chez la femme que chez l'homme ; qu'elles n'apparaissent qu'après un traitement prolongé, de quatre à vingt mois, avec une posologie moyenne de l'ordre de 0,40 g par jour. Mais même un traitement discontinu, sur le schéma, par exemple, de vingt jours suivis d'une pause de dix jours, peut entraîner un bloc incomplet de l'organification.

L'hypothyroïdie, indéniable, est le plus souvent isolée, sans goitre, dans les myxoedèmes à l'iode. Le syndrome biologique se caractérise par une baisse initiale de la thyroxinémie (dosée par compétition), suivie d'une remontée progressive, par la positivité du test au perchlorate de potassium, reflet du trouble de l'organification, par le dosage de la TSH plasmatique élevée, ce qui objective l'intensité de la sécrétion d'hormone thyroïdienne, freinable par la triiodothyronine.

Une constatation importante permet de mieux comprendre ces hypothyroïdies à l'iode : l'existence, chez les malades traités, d'anomalies de la fonction thyroïdienne. Nous avons vu que l'amiodarone était utilisée essentiellement en cardiologie. Et si les troubles cardio-vasculaires sont fréquents chez les dysthyroïdiens, dans la grande majorité des observations de myxoedème à l'iode les malades traités étaient considérés comme euthyroïdiens. Mieux dit, aucune exploration de la fonction thyroïdienne n'avait été mise en oeuvre, puisque cliniquement rien n'attirait l'attention sur la glande.

Depuis que ce type d'accident thérapeutique est connu, on s'est efforcé d'étudier les malades à traiter par l'amiodarone sous l'angle d'un possible trouble thyroïdien. Il est ainsi apparu que des anomalies thyroïdiennes préexistent pratiquement toujours chez les sujets témoignant d'un myxoedème à l'iode.

C'est ce qu'ont montré MORNEX, BRIERE, BERTHEZEME, en 1970, dans leur étude du mécanisme des goitres à l'iode, et MASSIN, THOMOPOULOS, KARAM et SAVOIE, en 1971, dans leur travail consacré au risque thyroïdien du nouveau coronaro-dilatateur qu'est l'amiodarone. L'apparition d'une hypothyroïdie à l'iode semble bien favorisée par un trouble encore latent de l'hormonogénèse. C'est ce qu'expliquent J. HAZARD, L. PERLEMUTER, R. BERNHEIM, B. GUILHAUME et D. RICHIER.

Une hypothyroïdie mineure, souvent encore infra-clinique, risque d'être aggravée par la surcharge iodée : c'est ce qu'a montré l'observation II de J.-P. MASSIN. Par ailleurs, cette hypothyroïdie peut avoir été initialement induite par l'administration d'iode radio-actif, même longtemps avant le traitement coronaro-dilatateur (deux ans plus tôt, dans le cas III de J.-P. MASSIN).

Nous avons également retrouvé un cas de petit goitre dur, ce qui ne paraît pas être la forme d'expression anatomo-clinique habituelle du goitre à l'iode ; en d'autres termes, cette atteinte de la thyroïdie préexistait par rapport au traitement par amiodarone.

Citons encore une observation de P. GUINET, une femme ayant présenté un goitre à l'iode ; or, chez le fils de cette malade, on devait déceler, lors des épreuves fonctionnelles, une tendance à une biosynthèse anormale avec goitre.

Dans le cas I de J. HAZARD, on retrouve des antécédents de maladie de Basedow traitée par l'iode. Dans le cas II de ce même auteur, un examen scintigraphique de la thyroïde avait permis de constater une anomalie morphologique de la glande.

Toutes les observations concordent également sur le fait qu'après arrêt du traitement par l'amiodarone, l'évolution est lentement favorable, avec régression du goitre lorsqu'il existe, et retour à une euthyroïdie, cela même lorsque aucune hormonothérapie substitutive n'a été mise en oeuvre. Cette guérison spontanée représente d'ailleurs l'indispensable critère pour que l'hypothyroïdie soit vraiment et certainement attribuée à la surcharge iodée.

Ces hypothyroïdies iatrogènes paraissent actuellement relativement fréquentes au cours du traitement par des coronaro-dilatateurs iodés. Sur le plan pratique, des conclusions se dégagent :

Puisque ces myxoedèmes à l'iode se développent essentiellement, et presque exclusivement, sur des thyroïdes préalablement anormales, il est indiqué de faire précéder la mise en oeuvre du traitement coronaro-dilatateur iodé, forcément au long cours, d'un examen et de l'exploration de la fonction thyroïdienne. Des résultats ainsi obtenus, on tirera des éléments pour les indications et les contre-indications du traitement et, dans tous les cas, pour une surveillance vigilante de la glande thyroïde.

Des constatations tout à fait superposables à celles de J. HAZARD et ses collaborateurs, de MASSIN, de GUINET, ont été faites par BARRILLON et HIMBERT :

Ces auteurs reconnaissent que l'amiodarone permet souvent aux insuffisants cardiaques de mener une vie normale, grâce à la suppression ou à une importante réduction du nombre de leurs crises. Mais également, ils signalent que le médicament risque d'interférer avec le métabolisme thyroïdien, en se stockant dans l'organisme et en se fixant électivement sur la thyroïde : l'épreuve de fixation à l'iode radio-actif; pratiquée chez un malade traité préalablement par le coronaro-dilatateur iodé, donne une fixation thyroïdienne pratiquement nulle. Et même, une fois arrêtée la médication, l'élimination du médicament est si lente qu'après plusieurs mois,

cet effet demeure. Plus le traitement coronaro-dilatateur a été prolongé, plus ce délai s'allonge.

Ces faits ont une incidence sur l'attitude thérapeutique à adopter chez l'insuffisant coronarien : il faut longuement retarder un traitement par l'iode radio-actif, pourtant indiqué lorsque l'insuffisant coronarien continue à présenter un syndrome algique.

BARRILLON et HIMBERT ont bien observé, eux aussi, que le risque d'hypothyroïdie à l'iode est beaucoup plus grand chez les malades ayant au préalable une insuffisance thyroïdienne, patente, ou, plus souvent, latente. C'est le cas plus particulièrement des malades ayant antérieurement été soumis à un traitement par l'iode radio-actif.

Dans les syndromes coronariens douloureux particulièrement tenaces, l'emploi ultérieur de l'amiodarone pourra précipiter une grande insuffisance thyroïdienne. C'est ce qui a été observé à la Clinique cardiologique de l'Hôpital Boucicaut. Le risque est identique chez les malades présentant des signes cliniques frustes, et méconnus, d'hypothyroïdie.

BARRILLON et HIMBERT arrivent aux mêmes conclusions que J. HAZARD et collaborateurs : avant tout traitement par coronaro-dilatateur iodé, il est nécessaire d'explorer la fonction thyroïdienne et de reconnaître d'éventuels traitements antérieurs par l'iode radio-actif. Une insuffisance thyroïdienne, un traitement par ^{131}I sont, sinon des contre-indications absolues au coronaro-dilatateur iodé, du moins l'obligation, d'une part de recourir à une posologie légère, d'autre part de soumettre le malade à une surveillance médicale très étroite.

A titre d'exemples, nous résumerons ici deux observations absolument typiques d'insuffisance thyroïdienne secondaire à un traitement par l'amiodarone, provenant de l'Hôpital Henri-Mondor, à Créteil, cas rapportés par J. HAZARD, L. PERLEMUTER, R. BERNHEIM, B. GUILHAUME et D. RICHIER, dans le Service d'Endocrinologie de Monsieur le Professeur P. GALLE. Entre plusieurs observations similaires, ces deux cas méritent d'être cités, parce qu'ils présentent toutes les caractéristiques, étiologiques, anatomo-cliniques, biologiques, de ces myxoedèmes à l'iode chez des sujets traités pour syndrome coronarien par un dérivé iodé.

OBSERVATION I *****

Une malade 71 ans est adressée au Service d'Endocrinologie de l'Hôpital Henri-Mondor de Créteil, pour suspicion d'hypothyroïdie.

Histoire de la maladie

Il y a maintenant dix-huit mois, sont apparues des douleurs thoraciques à l'effort, dont les caractères sont très évocateurs d'insuffisance coronarienne. Ce sont bientôt des crises angineuses très typiques, qui vont en augmentant de fréquence, et finalement aboutissent à un infarctus postéro-diaphragmatique du myocarde, un an après le début des troubles et près de deux ans avant la constatation d'une possible insuffisance thyroïdienne.

La malade est traitée par amiodarone, à la dose de 0,40 gramme, en cures de vingt jours, avec repos intercalaires de dix jours. L'effet thérapeutique est satisfaisant ; les douleurs diminuent d'intensité et de fréquence. Toutefois, la malade note une inhabituelle frilosité et un certain degré d'asthénie. Cependant, le transit intestinal n'est pas modifié et même une constipation ancienne n'est pas aggravée. Le médicament est arrêté au bout de trois mois, au moment où les signes en faveur d'une insuffisance

thyroïdienne commencent à se préciser.

Antécédents personnels

L'interrogatoire de la malade permet de retenir l'apparition, à l'âge de 34 ans, d'un goitre exophtalmique, qui s'était traduit par une perte pondérale importante, une modification du caractère ; un traitement à l'iode avait été très efficace.

A l'âge de 57 ans, se constitue une hypertrophie du lobe thyroïdien gauche ; on a alors pratiqué une exploration isotopique, mais on ne peut en communiquer les résultats quatorze ans plus tard.

Antécédents familiaux

Ils sont négatifs en ce qui concerne une atteinte thyroïdienne.

Examen à l'entrée

D'emblée, l'aspect clinique de la malade permet d'évoquer une insuffisance thyroïdienne. Le visage est pâle, discrètement bouffi ; la chute des poils est presque totale dans les régions axillaires et au niveau de la queue des sourcils ; la peau est sèche. La malade confirme sa frilosité. Elle répond aux questions posées d'une voix monocorde, avec un débit très lent.

A la palpation, on ne perçoit par le corps thyroïde. Le pouls est à 65/minute. La tension artérielle est à 12,5/7. L'enregistrement de l'électrocardiogramme montre un rythme sinusal, mais des séquelles d'infarctus, limitées à une onde Q de nécrose en D3, une ischémie sous-endocardique antéro-latérale. Les complexes QRS conservent une amplitude normale.

A l'entrée, en Septembre 1971, une première exploration thyroïdienne est entreprise. Elle montre :

- un allongement à 480 ms du réflexogramme achilléen ;
- un taux de cholestérol sérique total élevé à 3 g/litre ;
- l'épreuve d'hyperglycémie provoquée per os (67 g de glucose) est normale ;
- l'iode plasmatique à 270 microg/100 ml, dont 10,5 microg/100 ml de fraction hormonale. Mais nous avons vu que l'iode hormonal risquait d'être contaminé par la fraction non hormonale de l'iode. Son taux est ainsi anormalement augmenté.
- la recherche d'anticorps anti-thyroglobuline et antimicrosome est négative ;
- la saturation iodée s'avère donc importante, ce qui commande la remise de la poursuite des explorations thyroïdiennes à plus tard, dans trois mois.

Une seconde exploration thyroïdienne est entreprise au bout de ce délai. Déjà, on peut constater une modification clinique, sous forme d'une régression de l'asthénie, d'une plus grande vivacité et d'une plus grande précision, lors des questions posées, sous forme aussi d'une atténuation de la frilosité.

- Le réflexogramme achilléen est à 440 ms.
- Le cholestérol total est à 3,05 g/litre.
- L'iode total est à 128 microg/100 ml.
- Le dosage par compétition de la thyroxinémie donne 0,65 microg/100 ml.
- La fixation de l'iode radio-actif est de 16 % à la deuxième heure, de 12 % à la sixième heure, de 8,5 % à la vingt-quatrième heure.

La scintigraphie fait apparaître un corps thyroïde normal, homogène. Après stimulation par la TSH, les taux de fixation ne sont pratiquement pas

modifiés, puisqu'ils atteignent 13 % à la deuxième heure, 13 % à la sixième heure et 8 % à la vingt-quatrième heure.

On pratique alors un test au perchlorate de potassium : il montre une chute rapide du taux de fixation :

- Ce taux est de 16 % au départ ;
- Après ingestion de 0,40 gramme de perchlorate de potassium, il est :
 - de 15 % au bout de quinze minutes ;
 - de 12 % au bout de vingt-cinq minutes ;
 - de 9 % au bout de trente-cinq minutes ;
 - de 6 % au bout de soixante-cinq minutes ;
 - de 4,8 % au bout de quatre-vingt-quinze minutes ;
 - de 3,5 % au bout de cent trente-cinq minutes ;
 - de 3,5 % au bout de cent quatre-vingt-quinze minutes.

La TSH plasmatique est à 86 micro-unités/ml.

Les résultats de ces divers examens concordent bien avec la notion d'une hypothyroïdie induite par le coronaro-dilatateur iodé.

L'évolution spontanée s'avérera heureuse. En Février 1972, soit six mois après la suspicion, puis la confirmation d'une hypothyroïdie médicamenteuse, on peut constater une nette amélioration clinique, avec régression de l'asthénie et de la frilosité ; retour à la normale, soit 280 ms. du réflexe achilléen ; baisse massive de la cholestérolémie totale, à 2,80 g/litre ; iode total à 80 microg/100 ml ; enfin, thyroxémie à 6,8 microg/100 ml.

L'iode total est encore trop élevé par rapport aux chiffres normaux, et il le demeure six mois après l'arrêt du médicament, puisqu'il est encore à 50 microg/100 ml.

On savait qu'il fallait un certain temps pour que le produit s'élimine et que les constantes redevenaient normales. Mais ce temps est encore prolongé lorsque le malade traité est en insuffisance rénale. Ce fut le cas chez la première patiente de J. HAZARD, qui présentait une azotémie à 0,72 g/litre, une créatinémie à 14,5 mg/litre, une thyroxinémie à 6 microg/100 ml.

Un an après la seconde exploration thyroïdienne, soit quinze mois après la première, les examens biochimiques ont donné :

- une iodémie totale à 40 microg./100 ml ;
- un indice T.B.C. à 0,91 ;
- une thyroxinémie à 7,8 microg./100 ml ;
- un indice de thyroxine libre à 8,6, ce qui est normal ;
- un indice de thyroxine active à 0,99 , ce qui est normal.

o o

OBSERVATION II

Une malade âgée de 77 ans est adressée par son médecin traitant au Service d'Endocrinologie de l'Hôpital Henri-Mondor à Créteil, pour bilan d'une hypothyroïdie.

Histoire de la maladie

Cette femme est atteinte d'hypertension artérielle depuis des années. Vers l'âge de 67 ans, surviennent des douleurs angineuses d'effort, qui motivent un traitement par coronaro-dilatateur iodé (amiodarone), à la dose de 0,40 g par jour, à partir d'Octobre 1969.

Après dix mois de traitement, surviennent divers symptômes : une asthénie, une apathie, une

frilosité anormales, tandis que le poids augmente de cinq kilos, avec enflure de la face. On interrompt le traitement par amiodarone, qui au total aura duré dix-neuf mois.

La première exploration thyroïdienne a eu lieu début Juin 1971 et a donné les résultats suivants :

- Le test de Hamolsky a donné un chiffre élevé, à 1,34, alors que le taux normal se situe entre 0,87 et 1,13 ;
- L'iode total est à 37 microg./100 ml ;
- L'iode hormonal est à 7,6 microg./100 ml ;
- La fixation d'iode radio-actif est à 5,5 % à la fin de la sixième heure, à 3 % au bout de vingt-quatre heures.

La seconde exploration thyroïdienne a eu lieu le 4 Janvier 1972. Elle a donné les renseignements suivants :

- Le test de Hamolsky était redevenu normal, à 1 ;
- L'iode total était à 14 microg./100 ml ;
- L'iode hormonal était à 2,2 microg./100 ml.

La fixation de l'iode radio-actif a été de 5 pour 100 à la sixième heure, de 6 pour 100 à la vingt-quatrième heure, et de 5,5 pour 100 à la quarante-huitième heure.

La scintigraphie a visualisé un lobe gauche amputé de sa moitié supérieure, et un lobe droit hypertrophié avec une zone fixante de 1,5 centimètre de diamètre près du pôle inférieur.

Antécédents

Leur étude a montré l'absence de tout antécédent thyroïdien, tant personnel que familial.

Dix-neuf mois après les premiers examens et

les premiers signes d'insuffisance thyroïdienne, en Avril 1972, on constate ce qui suit :

- Les signes d'insuffisance thyroïdienne persistent, sous la forme d'une surcharge pondérale, puisque la malade pèse encore 76 kg pour une taille de 1,58 m ;
- Un certain degré de bouffissure faciale ;
- Une sécheresse et une pâleur de la peau ;
- Une dépilation des sourcils, des aisselles ;
- Une légère raucité vocale ; de la frilosité ; de la constipation.

Cependant, à la palpation, on ne perçoit pas le corps thyroïde. Le cœur bat régulièrement, à 70 ; les bruits en sont normaux. La tension artérielle est à 21-10.

Pourtant, à l'examen radiographique, apparaît nettement une cardiomégalie et, à l'examen électrique, un bloc de branche gauche avec, en outre, une onde T aplatie en D1, D3, VL, VF, V5 et V6.

L'exploration thyroïdienne a eu lieu trois jours plus tard. Elle a donné ce qui suit :

- Le réflexogramme achilléen a donné 320 ms ;
- Le taux de cholestérol total s'élevait à 3 g/litre ;
- L'indice T.B.C. était normal : 1,04 ;
- L'iode total plasmatique s'élevait à 9,5 microg./100 ml ;
- La thyroxinémie, au dosage par compétition, s'est élevée à 5,8 microg./100 ml ;
- La fixation d'iode radio-actif a été de 10 % au bout de deux heures, de 10 % au bout de six heures, de 19 % au bout de 24 heures.

L'image obtenue en gamma-caméra correspondait à un nodule chaud à la partie moyenne du lobe droit.

Le reste du parenchyme glandulaire n'a fixé que faiblement l'iode, et de façon hétérogène. La moitié supérieure du lobe gauche n'était pas visible.

A la suite du test de Werner, on a vu la fixation d'iode radio-actif s'abaisser à 7 pour 100 à la fin de la deuxième heure, à 6 pour 100 à la fin de la sixième heure, et à 3 pour 100 au bout de vingt-quatre heures. Le nodule fixant la radio-activité est alors apparu avec plus de netteté.

L'ingestion de 0,40 g de perchlorate de potassium n'a pratiquement pas modifié le taux de fixation d'iode radio-actif, puisque celui-ci, qui était de 8 pour 100, est devenu 7 pour 100.

La TSH plasmatique a été trouvée à 100 micro-unités/ml.

Enfin, la recherche d'anticorps anti-thyroïdiens a été négative.

Cette fois encore, on a assisté à une évolution spontanément favorable. Déjà, subjectivement, la malade a accusé un mieux-être, une reprise de son activité. Objectivement, la bouffissure du visage s'est estompée.

Parallèlement, l'évolution du syndrome biologique était, elle aussi, favorable :

- l'iode total a été à 10 microg./ml ;
- l'indice T.B.C. à 1,10 peut être considéré comme normal ;
- la thyroxinémie a été de 11 microg./100 ml ;
- l'indice de thyroxine libre, à 10, est normal ;
- l'indice de thyroxine active, à 0,92, l'est également.

La malade a été suivie encore pendant plusieurs

mois. Il s'est confirmé que l'évolution, tant clinique que biologique, s'est poursuivie favorablement.

o o

Les diverses observations d'insuffisance thyroïdienne secondaire à un traitement iodé indiqué pour syndrome coronarien sont pratiquement toutes superposables, et il nous paraît inutile d'en reproduire d'autres. Il y a, chaque fois, hypersécrétion d'hormone thyroïdienne, anomalies thyroïdiennes pré-existantes, en particulier trouble latent de l'hormonogénèse, qui favorise le myxoedème à l'iode, par aggravation de l'anomalie ainsi révélée.

Dans tous les cas, après arrêt de l'amiodarone, on a assisté à une évolution spontanément favorable, encore que lente, sans hormonothérapie substitutive, ce qui est une preuve de la responsabilité de la surcharge iodée dans ces insuffisances iatrogènes de la thyroïde. Il ne s'agit nullement de renoncer à un coronaro-dilatateur efficace, mais d'en éviter les effets secondaires par un examen thyroïdien préalable et par une surveillance vigilante du malade à traiter.

CONCLUSIONS

I - La pathologie thyroïdienne s'est longtemps bornée à deux états extrêmes, l'un d'hyperthyroïdie, l'autre d'hypothyroïdie, de myxoedème. Or, celui-ci était observé dans ses formes sévères et répandues dans des régions où l'on pouvait incriminer une carence iodée. Il a fallu disposer de moyens d'explorations et de dosages accrus pour que soit dégagée la notion, a priori paradoxale, du "myxoedème à l'iode".

II - Or, dans l'arsenal pharmacologique actuel, figurent d'assez nombreux médicaments de haute teneur en iode, qu'il s'agisse d'opacifiants radiologiques ou de préparations indiquées en pathologie cardio-vasculaire. On a ainsi été amené à admettre la réalité de "surcharges iodées", fréquentes biologiquement parlant, mais sans traduction anatomo-clinique décelable. Tout au plus perturbent-elles les résultats des explorations de la fonction thyroïdienne.

III - Mais il n'est pas rare qu'une thérapeutique iodée, utilisée dans des affections chroniques ou récidivantes, soit prolongée des mois, voire des années. La surcharge iodée risque alors d'être d'autant plus importante que l'élimination des produits est lente, et ralentie encore en cas d'insuffisance rénale. Ces dernières années, plusieurs observations sont venues démontrer que, dans de telles conditions, la surcharge iodée risquait d'avoir

un retentissement sur la fonction thyroïdienne et d'entraîner un état d'hypothyroïdie plus ou moins accusé, goitre, inconstant, asthénie, prise pondérale, frilosité, chute des poils, et, sur le plan biologique, anomalies sous la forme d'élévation du cholestérol, de la TSH, de l'iodémie.

IV - Il était alors nécessaire de préciser les conditions étiologiques et physio-pathologiques dans lesquelles un myxoedème à l'iode était susceptible d'apparaître : prédominance du sexe féminin, comme toujours en pathologie thyroïdienne, posologie élevée, traitement prolongé, mais surtout antécédents de dysthyroïdie, latente ou reconnue, et d'administration antérieure d'iode radio-actif. On est arrivé à admettre que cette hypothyroïdie par surcharge iodée n'était que la révélation, ou l'aggravation, d'un trouble antérieur jusque là inapparent.

V - Nous avons pris particulièrement en considération ces insuffisances thyroïdiennes consécutives à un traitement par amiodarone pour syndrome coronarien, parce que toutes les conditions favorisantes se trouvent ici réunies : durée et intensité du traitement, fréquence d'un trouble thyroïdien antérieur, parfois insuffisance rénale aggravant encore la rétention du produit iodé et, par voie de conséquence, le risque thyroïdien.

VI - Il ne saurait être question de priver les malades coronariens d'une thérapeutique qui leur permet, en espaçant et atténuant les crises, parfois même en les supprimant totalement, de retrouver une activité pratiquement normale et dont leur affection les avait privés. Mais, compte tenu de cette possibilité d'une hypothyroïdie iatrogène, il y a lieu, d'une part de soumettre le malade à traiter à des examens et explorations de sa fonction thyroïdienne et, d'autre part, de le surveiller étroitement dans ce sens, afin de diminuer les

doses, voire même de les supprimer totalement, dès que les examens témoignent d'une atteinte de la thyroïde dans le sens d'une insuffisance fonctionnelle.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

R. MALLET

Le Doyen de la Faculté
de Médecine Bichat-Beaujon :

J. BAUMANN

Le Président de la thèse,

H. BRICAIRE

- IV -

INDICATIONS BIBLIOGRAPHIQUES

BARRILLON A., HIMBERT J. - Amiodarone et thyroïde.-
Presse Méd., 3 Juillet 1971, 79, p. 1498.

BEKAERT J., DELTOUR G., BROEKHUYSEN J.- Recherches
dans la série des benzofurannes. III- Etude
de la fonction thyroïdienne chez l'homme au
cours de l'administration d'un dérivé benzo-
furannique iodé (benziodarone).- Arch. Intern.
Pharmac. 1961, 132, p. 339-348.

BRAVERMAN L., WOEBER K.A., INGBAR S.M.- Induction of
myxedema by iodide in patients euthyroid after
treatment of toxic goiter.- New-Engl. Journ.
Med. 1969, 281, p. 816-821.

CHARLIER R., DELAUNOIS G., BAUTHIER J., DELTOUR G.-
Recherches dans la série des benzofurannes.-
XI- Propriétés anti-arythmiques de l'amioda-
rone.- Cardiologia, 1969, 54, p. 83-90.

DECOURT J., SAVOIE J.C., HAUTECOUVERTURE M.- Aspects
cliniques des goitres par l'iode. (A propos
de 35 observations).- Actualités Endocrinol.
1970, 11, p. 111-127.

DELAUNOIS G., BAUTHIER J., CHARLIER R.- Effets hémody-
namiques de l'amiodarone chez l'animal éthy-
roïdé.- Arch. Int. Pharmacol. 1970, 141.

- FACQUET J., NIVET H., ALHOUTIE P., RAHARISON S.,
GROSSOGGEAT Y.- Traitement de l'angine de poi-
trine par l'amiodarone.- Presse Méd., 19
Avril 1969, 77, p. 725-726.
- GUINET P., POUSSET G., BRIERE I., GRAND SMITH
BIANCHI G.- Contribution à l'étude du myxo-
dème à l'iode. A propos d'un cas à l'amioda-
rone.- Revue Fr. Endocrinol. 1972, 13, p. 229-
243.
- HARRISON M.G., CAMERON A.J.V.- Iodine-induced hypo-
thyroidism due to benziodarone.- Brit. Med.
Journ. 1965, I, p. 840-844.
- HAZARD J.- Surcharge iodée et hypothyroïdie.- Nouv.
Presse Méd., 17 Mars 1973, 2, p. 685-688.
- HAZARD J., PERLEMUTER L., BERNHEIM R., GUILHAUME B.,
RICHER D.- Insuffisances thyroïdiennes secon-
daires à un traitement par l'amiodarone.-
Presse Méd., 17 Mars 1973, 2, p. 691-693.
- MASSIN J.P., THOMOPOULOS P., KARAM J., SAVOIE J.C.-
Le risque thyroïdien d'un nouveau coronaro-
dilatateur iodé : l'amiodarone.- Ann. Endocrin.
Paris, 1971, 32, p. 438-448.
- MORNEUX R., BRIERE J., SALEN J., DAVID L.- Nouvelle
observation de myxoedème à l'iode.- Revue Fr.
Endocrinol. 1971, 12, p. 139-145.
- PIETTE C., SAVOIE J.C., PIETTE M.- Structure et méta-
bolisme de certains organo-iodés utilisés chez
l'homme.- Actualités Endocrin. 1970, 11, p. 51-
68.
- ROSENTHAL D., SAVOIE J.C., MELMAN S., EPOIS A.,
MATHIVET A.- Insuffisance thyroïdienne secon-
daire à un traitement par l'amiodarone.-

Concours Méd., 1972, 94, p. 7539-7547.

VAN SCHEPDAEL J., SOLVAY H.- Etude clinique de l'amiodarone dans les troubles du rythme cardiaque.-
Presse Méd., 10 Oct. 1970, 78, p. 1849-1850.

WOLFF J.- Iode goiter and the pharmacologic effects
of excess iodide.- Am. Journ. Med. 1969, 47,
p. 101-124.

TABLE DES MATIÈRES

	Page
I- INTRODUCTION	7
II- LES CAUSES IATROGENES DE LA SURCHARGE IODEE	13
III- CHIMIE ET PHARMACOLOGIE DE L'AMIODARONE	19
IV- PHYSIO-PATHOGENIE DE L'INSUFFISANCE THYROIDIENNE PAR AMIODARONE	27
V- CONCLUSIONS	43
VI- INDICATIONS BIBLIOGRAPHIQUES	47
